

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 06234790
PUBLICATION DATE : 23-08-94

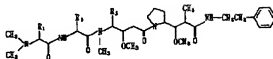
APPLICATION DATE : 09-02-93
APPLICATION NUMBER : 05043323

APPLICANT : TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD;

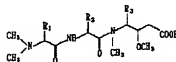
INVENTOR : MIYAZAKI KOICHI;

INT.CL. : C07K 5/06 // A61K 37/02

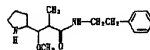
TITLE : NEW TETRAPEPTIDE DERIVATIVE



I



II



III

ABSTRACT : PURPOSE: To provide a new tetrapeptide derivative which can be used as an anti-cancer or anti-tumor drugs because of its cell growth-inhibitory action and antineoplastic action.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R_1 to R_3 is each isopropyl or R_1 is H, R_2 is isopropyl and R_3 is sec-butyl). The compound is preferably obtained by the condensation reaction of the tripeptide fragment of formula II with the fragment of formula III in the presence of a condensation agent such as dicyclohexylcarbodiimide in an inert solvent such as THF at about 0°C. The compound of formula III is used 1 to 1.0 mole per mole of the compound of formula II, while the condensation agent, in the equimolar amount. The compounds of formula II and III are new substances and can be prepared by liquid-phase condensation reaction of the constituent amino acids respectively.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-234790

(43) 公開日 平成6年(1994)8月23日

(51) Int. Cl.⁵
C 0 7 K 5/06
// A 6 1 K 37/02識別記号 庁内整理番号
Z 8318-4H
ADU 8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全15頁)

(21) 出願番号 特願平5-43323

(22) 出願日 平成5年(1993)2月9日

(71) 出願人 000002990

帝國機器製薬株式会社

東京都港区赤坂2丁目5番1号

(72) 発明者 柳原 義一

東京都目黒区八雲4-3-14

(72) 発明者 植藤 昌昭

神奈川県横浜市保土ヶ谷区神戸町4-5番

和天王町コーポ306

(72) 発明者 宮崎 宏一

神奈川県海老名市国分426-1えびな国分

団地6-406

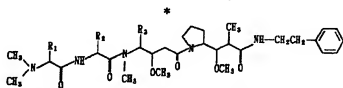
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

(54) 【発明の名称】 新規テトラペプチドアミド誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

* 【化1】



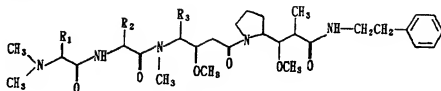
式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は次の(a)～(d)のうちのいずれかを表わす。(a) R_1 、 R_2 、及び R_3 はそれぞれイソプロピル基を表わす。(b) R_1 は水素原子を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす。(c) R_1 はイソプロピル基を表わし、 R_2 及び R_3 はそれぞれs-ブチル基を表わす。(d) R

1はメチル基を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす。で示されるテトラペプチドアミド誘導体又はその塩。

【効果】 細胞成長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有しており、抗癌、抗腫瘍作用剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は次の(a)～(d)のうちのいずれかを表わす、

(a) R_1 、 R_2 、及び R_3 はそれぞれイソプロピル基を表わす、

(b) R_1 は水素原子を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす、

(c) R_1 はイソプロピル基を表わし、 R_2 及び R_3 はそれぞれs-ブチル基を表わす、

(d) R_1 はメチル基を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす、で示されるテトラペプチドアミド誘導体又はその塩、

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なテトラペプチドアミド誘導体に関する。本発明の化合物は細胞成長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有しており、抗癌、抗腫瘍

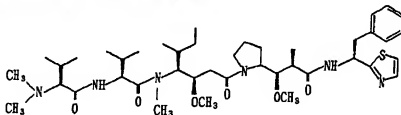
※剤として有用である。

10 【0002】

【従来の技術】 海の軟体動物であるアメフラシ類のタツナミガイ (*Dolabella auricularia*) から細胞成長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有するペプチドの単離は今までいくつかなされておられ、それらのペプチドはドラスタチン1～15と称されている。このうち、ドラスタチン10は、1987年ベチット等によりインド産のタツナミガイから抽出された下記構造式をもつテトラペプチドアミドで、既知の化合物の中で最強の細胞成長抑制作用を有する化合物として知られている (ベチット等、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、109巻、6883頁、1987年及び特開平2-167278号公報参照)。

【0003】

【化2】



【ドラスタチン10】

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、ドラスタチン類はすべて海産物よりの抽出、単離により製造されているため、動物の乱獲による生態系の攪乱や製品コスト等に問題がある。また、生物活性の点でもさらなる改良が望まれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、ドラスタ

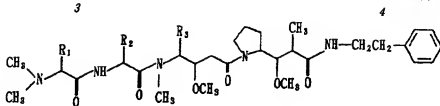
チン10のアミノ酸を他のアミノ酸に置換したある種のドラスタチン10アナログが、ドラスタチン10よりも高い細胞成長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有することを見いだした。

【0006】 しかし、本発明によれば下記一般式

(1)

【0007】

【化3】



(I)

【0008】式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は次の(a)～(d)のうちのいずれかを表わす。(a) R_1 、 R_2 、及び R_3 はそれぞれイソプロピル基を表わす。(b) R_1 は水素原子を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす。(c) R_1 はイソプロピル基を表わし、 R_2 及び R_3 はそれぞれs-ブチル基を表わす。(d) R_1 はメチル基を表わし、 R_2 はイソプロピル基を表わし、 R_3 はs-ブチル基を表わす。で示されるテトラペプチドアミド誘導体又はその塩が提供される。

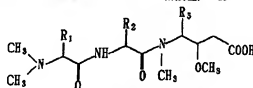
【0009】前記式(I)のテトラペプチドアミド誘導体は塩として存在することができる。そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、*20

*p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩等を挙げることでよい。

【0010】本発明によれば、前記式(I)のテトラペプチドアミド誘導体は、例えばペプチド化学の分野で周知の液相合成法(イー・シュレグラー及びケイ・リュブケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76～136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照)に従って各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができるが、特に下記式(II)

【0011】

【化4】

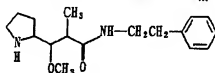


(II)

【0012】式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は前記の意味を有する。のトリペプチドフラグメントと、下記式(III)

※【0013】

【化5】



(III)

【0014】のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが、上記式(II)及び(III)の各フラグメントの合成のし易さ、それらの縮合時においてラセミ化の心配がないこと等から最も好適である。

【0015】反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)等の存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)ジフェニルホスホルリアジド(DPPA)、シアノウロン酸ジエチル(DEPC)、いわゆるBOP試薬等で処理することにより行うことができる。

【0016】反応温度は、通常-10℃乃至室温、好ましくは0℃前後であり、式(II)の化合物に対する式

(III)の化合物、有機塩基及び縮合剤の各々の使用割合は、式(II)の化合物1モル当たり式(III)の化合物は少なくとも1モル、好ましくは1.0～1.1モル程度用い、有機塩基は2モル程度、縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

【0017】かくして、目的とする式(I)のテトラペプチドアミド誘導体が生成し、反応混合物からの単離、精製は、再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

【0018】なお、前記反応において出発原料として使用される前記式(II)及び前記式(III)の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

【0019】本発明の式(I)のテトラペプチドアミド

誘導体は、ドラスタチン10よりも高い細胞成長抑制作用及び/又は抗新生物作用を有しており、急性骨髄白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の癌腫、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸腺癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

【0020】本発明に係る化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固形形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固形形態（例えば坐剤、軟膏など）又は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかし、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、重硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【0021】該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に固形及び半固形形態の場合には0.1〜50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05〜10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【0022】本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医師の診断等により広範囲に変えることができるが、一般に1日当たり、0.01〜50mg/kg程度とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医師の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

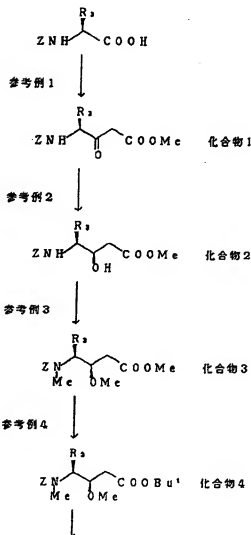
【0023】以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

【0024】なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1〜2を参照されたい。ここで、Zはベンジルオキシカルボニル基、Meはメチル基、Butはtert-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベンジル基を表わし、Phはフェニル基を表わし、R₁、R₂及びR₃は前記の意味を有している。

【0025】

【化6】

フローシート1

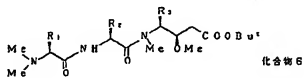
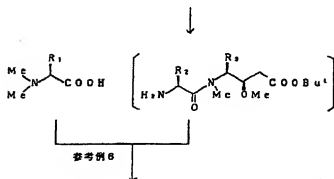
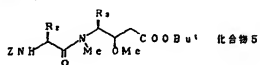
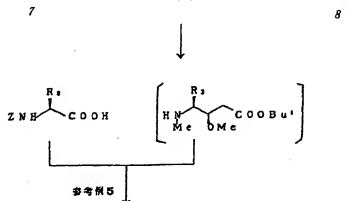


【0026】

【化7】

(5)

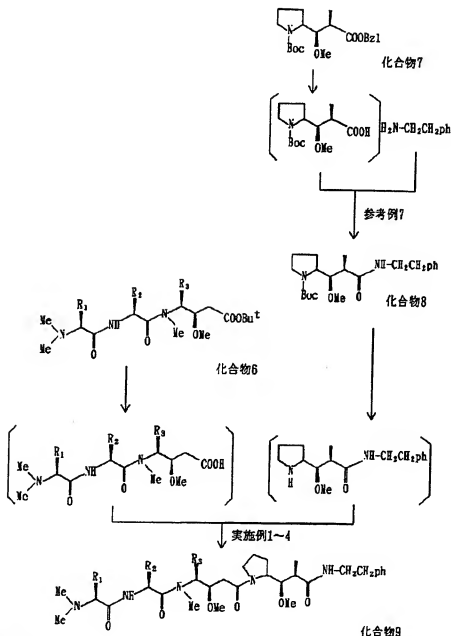
特開平6-234790



[0027]

[化8]

フローシート 2



[0028] 参考例1-A

化合物1-A (化合物1においてR₁ =

Z-バリン 12.6 g (50.2ミリモル) をテトラヒドロフラン、100 ml に溶かし、これにカルボニルイミダゾール 9.72 g (60ミリモル) を投入し室温で4~5時間撹拌する。

[0029] 一方マロン酸モノメチルエステルカリウム 50

塩 18.9 g (121ミリモル) と無水塩化マグネシウム 7.4 g (78ミリモル) とをテトラヒドロフラン 150 ml にけん濁させ 55° の水浴上で加温しつつ6時間撹拌する。ついでこの反応液を氷冷し、これに上記の反応液を一度に注入し直ちに冷却浴を除いて室温にて2

4乃至48時間撹拌をつける。

【0030】反応液に水少量を加え、析出したワックス状沈澱から澄明な上清液をデカントし、これを減圧濃縮して油状物を得る。上記ワックス状残渣およびこの油状物それぞれに酢酸エチルおよび氷冷した4N塩酸を加えてふりまぜて溶かし両方合せたのち分液し、水層を再び酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を氷冷2N塩酸および飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して淡黄色油状物14.2gを得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル-*n*-ヘキサン（1：1））で精製し、無色～微黄色の油状物として目的の化合物1-Aを得る。14.38g（87.5%）。

【0031】 $[\alpha]_D^{25} = -22.3^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.82 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.0~2.4 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.2~4.6 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.1~5.5 (1H, m), 7.34 (5H, s)

参考例1-Aと全く同様にして参考例1-Bを行ない、化合物1-Bを油状物として得た。

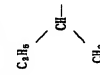
【0032】

【表1】

20

*

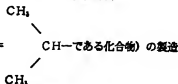
30

参考例	化合物	R ₂	収率	$[\alpha]_D^{25}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)
1-B	1-B		99.2%	-27.6° (25°)	0.6~1.5 (9H, m), 3.54 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.2~4.5 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.15~5.45 (1H, m), 7.34 (5H, s)

*) $c=1.00$, MeOH

【0033】参考例2-A

化合物2-A（化合物2においてR₁=



参考例1-Aで得た化合物1-A 9.26g（30.16ミリモル）をメタノール170mlに溶かし、-78°で撹拌しつつ水素化ホウ素ナトリウム2.28g（60.00ミリモル）を一度に投入する。冷却撹拌を6時間つけたのち氷冷した1N塩酸を徐々に加え、酸性になったことを確認したら減圧濃縮し、析出した油状

物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和重曹水で洗ったのち乾燥し、溶媒を留去すると結晶9.27gが得られる。イソプロピルエーテルから再結晶して目的の化合物2-Aが融点81°の無色針状品として得られる。7.52g（80.7%）。

【0034】 $[\alpha]_D^{25} = +9.6^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

50

13

 $C_{17}H_{15}NO_3$ として

計算値 C=62.12% H=7.49% N=4.53%

実測値 C=62.16% H=7.51% N=4.70%

 ^1H-NMR ($CDCl_3$, δ) 0.87 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.9~2.35 (1H, m), 2.4~2.6

(2H, m), 3.18 (1H, br, d), 3.69 (3H, s), 4.45

~4.80 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.34 (5H, s)


参考例 2-A と全く同様にして参考例 2-B を行ない、

化合物 2-B を得た。

[0035]

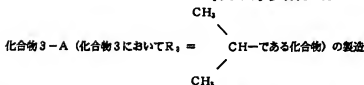
[表 2]

14

*	^1H-NMR ($CDCl_3$, δ)	分析値	$[a]_D^{25}$	融点	収率	R_3	化合物
10	0.8~1.05 (6H, m), 1.3~1.95 (3H, m), 2.4~2.6 (2H, m), 3.1~3.25 (1H, br, d), 3.69 (3H, s), 3.8~4.15 (1H, m), 4.66 (1H, br, d), 5.10 (2H, s), 7.34 (5H, s)	$C_{17}H_{15}NO_3$ 計 C 63.14% H 7.79% N 4.33% 実 C 63.12% H 7.78% N 4.35%	46.9° (27°)	77°	86.4%		2-B 2-B
40	2-B 2-B						

*) c=1.00, MeOH

[0036] 参考例 3-A



参考例 2-A で得た化合物 2-A 8.63 g (27.

93 ミリモル) をジメチルホルムアミド 90 ml に溶か

し、酸化銀 32.5 g (140.1 ミリモル) とヨウ化

メチル 42 ml を加え、35° の水浴中 5 時間攪拌す

る。濾過し、酸化銀をジメチルホルムアミドで洗い、濾洗液を合せて50°以下で減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルで充分抽出し、酢酸エチル層を5%チオ炭酸ナトリウムついで飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して黄色油状物8.75gを得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶出液：ベンゼン-酢酸エチル（5：1））で精製して目的の化合物3-Aを微黄色油状物として得る。6.39g（67.9%）。

【0037】 $[\alpha]_D^{20} = -20.7^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.8~1.15 (6H, m), 1.8~2.2 (1H, m), 2.4~2.6 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31, 3.38 (3H, s), 3.65, 3.66 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.33 (5H, s)


参考例3-Aと全く同様にして参考例3-Bを行ない、化合物3-Bを油状物として得た。

【0038】

【表3】

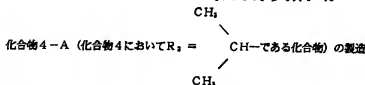
20

30

参考例	化合物	R ₂	収率	$[\alpha]_D^{20}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)
3-A	3-A		74.4%	-4.0° (27°)	0.7~1.1 (6H, m), 1.1~1.9 (3H, m), 2.4~2.6 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.29, 3.38 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.75~4.2 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.33 (5H, s)
3-B	3-B				

*) $c=1.00$, MeOH

【0039】参考例4-A



参考例3-Aで得た化合物3-A 5.71g（16.94ミリモル）をジオキサン60mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム18.5ml（23.5ミリモル）を加えて室温で2乃至3時間攪拌する。反応液に20%クエン酸を加えてpH4.0としたのち減圧濃縮し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和

食塩水で洗い、乾燥し溶媒を留去すると無色〜微黄色の油状物が残る。

【0040】これをジクロロメタン50mlに溶かし濃硫酸0.5mlを加え、耐圧瓶中にてイソブテン25mlと室温にて48乃至96時間攪りまぜる。反応液を飽和重曹水に注入し、窒素ガスを吹き込んでイソブテンと

大部分のジクロルメタンを除去したのち析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して残った黄色油状物(6.17g)をシリカゲルクロマトグラフィ(溶出液:ベンゼン-酢酸エチル(10:1))で精製し目的の化合物4-A 4.83g(75.2%)を無色〜微黄色の油状物として得る。

[0041] $[\alpha]_D^{25} -17.8^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.8~1.1 (8H, m), 1.45 (9H, s), 1.75~2.25 (1H, m), 2.25~2.5 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.31, 3.39 (3H, s), 3.7~4.05 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.33 (5H, s)


参考例4-Aと全く同様にして参考例4-Bを行ない、化合物4-Bを油状物として得た。

[0042]

[表4]

20

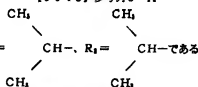
30

参考例	化合物	R ₂	収率	$[\alpha]_D^{25}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)
4-B	4-B		87.6%	-12.0° (27°)	0.7~1.05 (8H, m), 1.45 (9H, s), 1.65~1.75 (1H, m), 2.3~2.45 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.29, 3.39 (3H, s), 3.75~4.2 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.33 (5H, s)

*) $c=1.00$, CHCl_3

[0043] 参考例5-A

化合物5-A (化合物5においてR₂=



化合物)の製造

参考例4-Aで得た化合物4-A 1.14g(3.0ミリモル)をt-ブタノール-水(9:1)20mlに溶かし5%パラジウム炭素0.1gを加え水素気流下2時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄し、濾液を減圧濃縮する。残る油状物をベンゼン30mlに溶か

し、再び減圧濃縮し、更にこの操作をもう一回くり返す。得られた油状物をZ-ヘパリン0.83g(3.31ミリモル)と共にアセトニトリル10mlに溶かし氷冷攪拌下DCC 0.66g(3.20ミリモル)を投入する。まもなく結晶が析出する。少くとも3時間0°で、その後氷のとけるにまかせ一夜攪拌をつづけたのち

反応液を酢酸エチルでうすめ、結晶を濾別し酢酸エチルで洗う。濾液を減圧濃縮しシロップ状残渣を酢酸エチルに溶かし不溶物があれば濾別したのち酢酸エチル溶液を氷冷2N塩酸および飽和重曹水で洗い、乾燥し、溶媒を留去して無色油状物1.55gを得る。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶出液：ベンゼン-酢酸エチル（5：1））で精製して目的の化合物5-A 1.06g（73.6%）を無色油状物として得る。

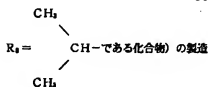
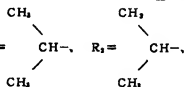
[0044] $[\alpha]_D^{25} = -32.9^\circ$ ($c=1.00$, MeOH)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.75~1.1 (12H, m), 1.46 (9H, s), 2.25~2.45 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.7~4.0 (1H, m), 4.3~4.7 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.48 (1H, br, d), 7.32 (5H, s)
 参考例5-Aと全く同様にして以下の化合物を得た。

[0045]
 [表5]

参考例	化合物	R ₂	R ₃	収率	$[\alpha]_D^{25}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)
5-B	5-B			81.3%	-22.2° (25°)	0.65~1.1 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.25~2.45 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.75~4.05 (1H, m), 4.35~4.7 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.50 (1H, br, d), 7.33 (5H, s)
5-C	5-C			62.6	-26.5° (24°)	0.7~1.1 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.25~2.45 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.7~4.05 (1H, m), 4.35~4.7 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.43 (1H, br, d), 7.32 (5H, s)

21

22

化合物6-A (化合物6においてR₁=

参考例5-Aで得た化合物5-A 0.72g (1.5
 1ミリモル)をトープタノール・水 (9:1) 15ml
 に溶かし、5%パラジウム炭素100mgを加え、水素
 気流下2時間攪拌する。反応後触媒を濾別、洗浄し、濾
 液を減圧濃縮する。油状残渣をベンゼン30mlに溶
 かし再び減圧濃縮、この操作を更にもう一回くり返す。
 得られた油状物をジメチルホルムアミド6mlに溶か
 し、N,N-ジメチルバリン0.26g (1.79ミリ
 モル)とDEPC 0.30g (1.84ミリモル)と
 を加え、均一な溶液になるまで室温で攪拌したのち氷冷
 し、トリエチルアミン0.19g (1.88ミリモル)
 をジメチルホルムアミド1mlに溶かした液を4分間で
 滴下する。その後少くとも4時間0°で、氷のとけるに
 まかせ一夜攪拌したのち透明な反応液を酢酸エチルでう

すめ、酢酸エチル溶液を飽和塩水で充分洗ったのち乾
 燥する。溶媒を留去して残った淡褐色油状物0.75g
 をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチ
 ル・ヘキサン (1:1)) で精製して融点122°の結
 晶6-A 0.55g (77.5%)を得た。

[0047] [α]_D²⁵ -51.0° (c=1.00, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 0.7~1.15 (18H, m), 1.46 (9
 H, s), 2.25 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.35 (3H,
 s), 3.7~4.0 (1H, m), 4.3~4.6 (1H, m), 4.65~
 4.9 (1H, m), 6.86 (1H, br, d)

参考例6-Aと全く同様にして以下の化合物を得た。

[0048]

[表6]

参考例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	収率	融点	[α] _D ²⁰	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
6-B	6-B	CH ₃	CH ₃ CH CH ₃	CH ₃ CH CH ₃	61.8%	油	-42.9° (26°)	0.75~1.05 (12H, m), 1.25 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9H, s), 2.25 (6H, s), 3.01 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.7~4.05 (1H, m), 4.73 (1H, dd, J=9.5 Hz, 6.6 Hz), 7.62 (1H, br, d)
6-C	6-C	H	CH ₃ CH CH ₃	CH ₃ CH CH ₃	72.7%	油	** -25.7° (24°)	0.7~1.1 (12H, m), 1.46 (9H, s), 2.42 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.7~4.0 (1H, m), 4.74 (1H, dd, J=9.0 Hz, 6.4 Hz), 7.75 (1H, br, d)
6-D	6-D	CH ₃ CH CH ₃	CH ₃ CH CH ₃	CH ₃ CH CH ₃	72.5%	104°	-45.7° (27°)	0.7~1.1 (18H, m), 1.46 (9H, s), 2.27 (6H, s), 3.01 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.7~4.0 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J=9.2 Hz, 7.0 Hz), 6.80 (1H, br, d)

* c=1.00, MeOH
** CHCl₃ (c=0.315)

【0049】参考例7

化合物8の製造

既知化合物7からパラジウム炭素の存在下水素で処理し得られるカルボン酸30.5mg (0.106ミリモル)をアセトニトリル1mlに溶かし、BOP試薬51.6mg (1.1当量)及びフエネチルアミン14.1mg (1.1eq)を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン20.6mg (1.5当量)を滴下する。室温で一晩攪拌した後反応液を減圧濃縮する。これをジクロルメタンに溶かし10%クエン酸水、飽和重曹水飽和

食塩水で洗い乾燥した。粗生成物をジクロルメタン-メタノール(10:1)を展開溶媒とするpreparative TLCで精製し、目的の化合物8 38.3mg (92.5%)を油状物として得た。

【0050】[α]_D²⁰: -21.6° (c=1.02, MeOH)

MS

358, 317

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.19 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.48 (3H, s), 3.37 (3H, s), 7.1~7.4 (5H, m)

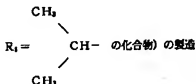
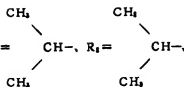
実施例1

25

(14)

特開平6-234790

26

化合物9-A (化合物9においてR₁=

化合物6-A 30.7mg (0.065ミリモル)をジクロルメタン0.3mlに溶かし、氷冷下トリフルオロ酢酸0.3mlを加える。室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧で留去したのち、充分減圧乾燥する。一方化合物8 25.4mg (0.065ミリモル)を氷冷下2N塩化水素/酢酸エチルに溶かし室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧で留去し乾燥し、ジメチルホルムアミド0.5mlに溶かし、上記のトリペプチドカルボン酸に加えて、氷冷下95% DEPC 14.5mg (1.0当量)とトリエチルアミン40μl (4当量)を加える。氷冷下1時間攪拌後、室温で一晩攪拌する。

【0051】溶媒を減圧で留去してジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。溶媒を留去した後ジクロルメタン-メタノール(10:1)を

展開溶媒とするpreparative TLCで分取し、目的物フラクションをさらにヘキサン:ジクロルメタン:メタノール(2:7.5:2.5)を溶出液とするセファデックスLH-20クロマトグラフィーで精製した。目的の化合物9-Aを36.6mg (81.9%)を無定形粉末として得た。

【0052】 $[\alpha]_D^{25}$ -44.3° (c=0.31, MeOH)

MS 687.644

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2.39 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 (3H, s), 6.44 (1H, m), 6.9~7.1 (1H, m), 7.23 (5H, m)

実施例1と同様にして以下の化合物を得た。

【0053】

【表7】

実施例	化合物	R ₁	R ₂	R ₃	[α] _D ²⁰ (MeOH)	M.S	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
2	9-B	CH ₃ -	CH ₃ CH- / \	C ₂ H ₅ CH- / \	-33.7° (28°) C=0.25	673 641	2.47 (6H, s), 7.6~7.9 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 (3H, s), 6.45 (1H, m), 7.23 (5H, m)
3	9-C	H-	CH ₃ CH- / \	C ₂ H ₅ CH- / \	-30.9° (28°) C=0.30	659 628	2.50 (6H, s), 7.6~7.9 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.36 (3H, s), 6.44 (1H, m), 7.23 (5H, m)
4	9-D	CH ₃ CH- / \	C ₂ H ₅ CH- / \	C ₂ H ₅ CH- / \	-41.8° (27°) C=0.34	715 672	2.42 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 6.48 (1H, m), 6.9~7.1 (1H, m), 7.23 (5H, m)